



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2000072680 A

(43) Date of publication of application: 07.03.00

(51) Int. Cl.

A61K 31/745

A61P 3/10

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 37/02

(21) Application number: 10276355

(22) Date of filing: 25.08.98

(71) Applicant: SHIYUMEIDOU:KK

(72) Inventor: NAGANUSHI YOUICHIROU
IMANISHI YOSHIO
SATO KIYOTAKA

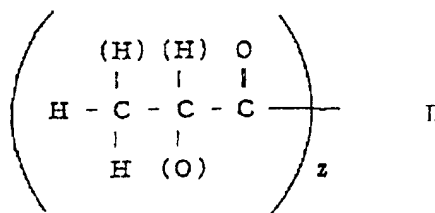
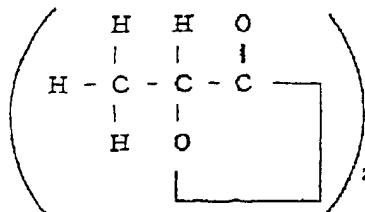
(54) IMMUNOLOGICAL FUNCTION CONTROLLER

COPYRIGHT: (C)2000,JPO

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an immunological function controller that has a low molecular weight with reduced side-effects and is useful for diseases, for example, malignant tumor, rheumatoid arthritis, atopic dermatitis, diabetes and the like by subjecting L(+)-lactic acid to dehydration condensation in a nitrogen gas atmosphere by stepwise decompression and stepwise temperature rise.

SOLUTION: L(+)-lactic acid is subjected to dehydration condensation reaction through stepwise decompression and stepwise temperature rise in a nitrogen gas atmosphere to give cyclic type and/or chain type oligomers represented by the formulas $(C_3H_4O_2)_z$ and $[(C_3H_4O_2)_z \cdot H_2O]$ ($z=2-23$) and having two types of molecular structures given by formula I and formula II of a zigzag type cyclic one and of a clathrated almost zigzag type C-letter shaped chain one. The ratio of the cyclic type to the chain one is about 7:3. The daily dose is about 4 g at minimum.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-72680

(P2000-72680A)

(43) 公開日 平成12年3月7日 (2000.3.7)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K 31/745		A 6 1 K 31/745	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/10		31/00	6 0 3 N
29/00			6 2 9 A
35/00			6 3 5
37/02			6 3 7 A
審査請求 未請求 請求項の数 1 書面 (全 5 頁)			

(21) 出願番号 特願平10-276355

(22) 出願日 平成10年8月25日 (1998.8.25)

(71) 出願人 596173023

株式会社生命堂

神奈川県大和市中央3-9-4

(72) 発明者 長主 陽一郎

福岡県田川郡川崎町田原1121

(72) 発明者 今西 嘉男

神奈川県足柄下郡湯河原町宮下699-45

(72) 発明者 佐藤 喜代隆

佐賀県三養基郡基山町小倉894-92

Fターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BA17 FA02 MA02

MA04 NA14 ZA66 ZB07 ZB11

ZB13 ZB15 ZB26 ZC35 ZC55

(54) 【発明の名称】 免疫機能調節剤

(57) 【要約】

【課題】 副作用の少ない低分子量の免疫機能調節剤の提供

【解決手段】 L (+) -乳酸を窒素ガス雰囲気中で段階的減圧及び昇温によって脱水縮合した低分子量のオリゴマー物質で、環状型と鎖状型の分子構造を示し、免疫機能異常を伴う難治性疾患に用いる免疫機能調節剤からなる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 L (+) - 乳酸を窒素ガス雰囲気中で段階的減圧及び昇温によって脱水縮合した環状型と鎖状型のオリゴマー物質であって、化学組成がそれぞれ $(C_3H_4O_2)_z$ 及び $\{(C_3H_2O)_z - H_2O\}$ (ここで $z = 2 \sim 23$) であり、分子構造がジグザク環状構造とクラスレート状のほぼジグザクC文字形鎖状構造の2種類からなる免疫機能調節剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、人を含む動物の悪性腫瘍、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、糖尿病等の免疫機能異常を伴う難治性疾患に用いる免疫機能調節剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、生体防御機能または免疫応答を回復又は強化し、それによって治療の効果を得ようとする代表的な物質又は手段として、インターフェロンやインターロイキン等のサイトカイン類、ワクチン、*in vitro* でリンパ球を活性化した養子免疫療法等の免疫担当細胞の活性化、多糖体や菌体成分等の免疫アジュバント又は免疫調整剤がある。

【0003】 しかし、免疫機能異常を伴う難治性疾患に対しては、これらの大部分が研究段階にあり、臨床的有用性が確認されたものはほとんど見あたらない。更に、これらは高分子量で複雑な生物活性を示すものが多いことから、免疫機能に対して一定の効果を出すことが難しく、有効であったり、無効であったり、効果が不確定であること、治療量のコントロールが難しいこと、重篤で多彩な副作用を生じる危険性があること、使用後に抗体が出現すること、分解が速いこと等が指摘されている。

【0004】 このような欠点のない低分子量物質であって、しかも経口的摂取によって難治性疾患でみられる免疫機能異常を調節する物質は現在のところ見出されていない。

【0005】 一方、L-乳酸を常圧又は減圧下で窒素ガス等の不活性ガスの雰囲気中で加熱し、得られた反応液をメタノール又はエタノールに熱時溶解後、濾過し、濾液を減圧乾燥後アセトニトリルに溶かすか又は、直接アセトニトリルに溶かした溶液を予め pH 2~3 の 25% アセトニトリル水溶液で平衡化しておいた逆相系 ODS 又は DS カラムでクロマトグラフィーを行い、pH 2~3 の 30~50% アセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2~3 の 70% 以上のアセトニトリル濃度の水溶液で溶離した画分であって縮合度が 5~23 の L-乳酸直鎖状縮合物と縮合度が 2~15 の L-乳酸環状縮合物との混合物よりなる人を含む動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤が特開平 5-310581 号として提案されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、環状型オリ

ゴマー分子 $(C_3H_4O_2)_z$ 及び鎖状型オリゴマー分子 $\{(C_3H_2O)_z - H_2O\}$ が約 7:3 の割合で含まれる免疫機能調節作用を有する L (+) - 乳酸オリゴマーを提供することを目的とする。

【0007】 本物質は、悪性腫瘍、関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、糖尿病等の免疫機能異常を伴う難治性疾患に罹患した患者に経口投与することにより、肝臓や消化器系機能及び造血系機能に働き、生体免疫系を賦活すること、更に、各疾患特有の症状を軽減することを見出した。これらの作用はレセプターの分子発現又は膜構造に影響を与えることによってマクロファージ等の抗原提示細胞の機能に働きかけ、これを介して T 細胞の分化誘導能の活性化、IL-2 等のサイトカインの産生が促され、NK 細胞及び多核好中球を含めた一連の免疫担当細胞の機能が正常に維持・調節されている結果であるものと考えられた。

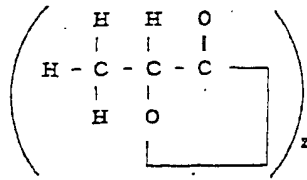
【0008】 このような経口的摂取による免疫調節作用は、これまでに知られていない新しい知見であり、自己免疫が少なからず関与している関節リウマチ、結節性動脈周囲炎、強皮症、潰瘍性大腸炎及びクローン病等の難治性疾患、免疫機能が疾患の発生、進行及び予後に重要な役割を果たしている悪性腫瘍、アトピー性皮膚炎、糖尿病、エイズ等の各種の難治性疾患に対して効果的に働き、ひいては治癒に導き、現代医療の向上に貢献するものと期待される。

【0009】

【課題を解決するための手段】 上記の目的を達成するため、本発明は L (+) - 乳酸を窒素ガス雰囲気中で段階的減圧及び昇温によって脱水縮合した環状型と鎖状型のオリゴマー物質であって、化学組成がそれぞれ $(C_3H_4O_2)_z$ 及び $\{(C_3H_2O)_z - H_2O\}$ (ここで $z = 2 \sim 23$) であり、分子構造がジグザク環状構造とクラスレート状のほぼジグザクC文字形鎖状構造の2種類からなる免疫機能調節剤を利用するものである。

【0010】

【化1】

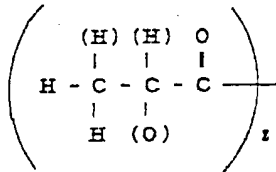
CR型構造 $(C_3H_4O_2)_z$ 

*【0011】合成物の化学組成

合成されたL(+)-乳酸オリゴマーはFD-MS分析の結果から、環状型と鎖状型が約7:3の割合で含まれ、重合度 z が23までの縮重合物である。このことから、本発明者等は本物質を環状ポリ乳酸(Cyclic poly-lactate:以下CPLと略記する)と命名した。

【表1】

10

OC型構造 $(C_3H_4O_2)_z \cdot H_2O$ 

* 20

重合度 z	I/I ₀ (%)		存在比(X)
	環状型	鎖状型	
z-2	100	60	63:37
z-3	100	43	70:30
z-4	91	21	81:19
z-5	45	15	64:36
z-6	44	17	71:29
z-7	25	4	86:14
z-8	15	3	83:17

【0012】エネルギー計算に基づく立体構造モデル
CPL分子は、コンピューターモデルを用いた分子動力学のエネルギー計算に基づく、低重合度では中空のジグザク閉鎖環状リング(図1)を示しているが、高重合度では閉鎖系長楕円形リングがC型文字のように曲がっているジグザク構造(図2)を示し、環状と鎖状の両特性を有している。鎖状型オリゴマー分子 $((C_3H_4O_2)_z \cdot H_2O)$ は鎖状に連結して伸びたり固まったりする二次元方向の連結する構造を示す。

【0013】本発明によって得られたCPLを経口剤として実際に使用する場合、そのままの状態でも使用可能であるが、本物質の特性を考慮し、通常は安定化剤たとえば乳酸カルシウム、炭酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール等が添加される。他の薬理作用物質との混合物として組成された状態でも投与可能であり、剤型も散剤、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル、懸濁剤、乳剤な

ど適宜採用し得る。CPLの投与量は投与方法、疾患の種類、病状、病期等によって異なるが、最小量は1日あたり4g程度であり、この用量を数倍超えて投与する必要が生じることもある。

【0014】処方例

本発明のCPL 1800gに、ソルビトール500g及び炭酸カルシウム200gを加え、固化後粉碎して微粉末とし、無菌的に容器に充填する。

【0015】

【発明の実施の形態】製造例

マントルヒーターに収めたセパラブルフラスコに、L(+)-乳酸2500mlを入れ、窒素ガス500ml/分の流入及び攪拌を行い、溜出水を還流冷却器付フラスコに導きながら、145℃になるまで3時間加熱して遊離水を溜去し、次いで150mmHgに減圧して3時間加熱した後、5mmHgで3時間加熱して170℃ま

50

で昇温し、最後に190℃になるまで1.5時間加熱し、脱水縮合物であるCPLを得た。

【0016】難治性疾患に罹患した患者の免疫機能に及ぼす効果

NK（ナチュラルキラー）細胞は主に血液中に存在し、抗原の感作なしに自然に標的細胞に働き、抗腫瘍性や抗体産生系に対する調節作用を有し、骨髓細胞の成熟・分化にも関与していると考えられている。NK細胞が有しているNK細胞活性及びADCC（抗体依存性細胞作動性傷害）活性は免疫機能状態の判定に有用である。そこで、貧血、肝硬変、リウマチ、橋本病等の複数の難治性疾患に罹患した被検者にCPLを10gずつ毎日早朝に1回、2週間服用せしめ、服用前、服用後1及び2週目にNK細胞活性及びADCC活性の測定、並びに免疫グロブリンを含む血液一般検査を行った。その結果、CPL投与によって既存の治療薬剤では効果のみられなかった貧血が明らかに改善し、血中アルブミンの増加（11.8%）に伴うA/G比及び総蛋白質量の増加（それぞれ14.0%及び10.4%）が認められた。免疫生化学的にもIgEの増加（30.5%）に加えてNK細胞活性は高い値で維持され、ADCC活性は軽度な増加（10.9%）を示した。従って、CPLは肝臓機能、造血機能等に働き、生体免疫系又は生体防御系を賦活するものと考えられた。

【0017】経口投与による臨床治療成績

症例1：多発性関節リウマチ（女、53歳）

昭和50年頃より多発性関節リウマチと診断され治療を受ける。平成2～3年頃より手指・足趾変形を来す。当時より治療を受けるも好転せず、中等度の疼痛がみられている。平成9年12月よりザイロリックと併用してCPL 10g/日を毎日早朝に1回服用し、現在、中等度の変形があるも疼痛の顕著な軽減、可動時痛の消失がみられ、経過良好である。

【0018】症例2：膝関節炎（男、67歳）

昭和64年頃より時々可動時の痛みがあり、サポーター等の装具を使用。特に寒冷時に疼痛が強まり、疼痛時にボルタレンを服用、外用薬としてヘルパックスを使用している。平成8年4月よりCPL 10g/日服用。平成9年2月頃より疼痛及び腫脹が消失し、現在、CPLを服用中である。

【0019】症例3：関節リウマチ（女、59歳）

平成6年11月に入院し、ザイロリックを服用。平成9年11月よりCPL 6g/日服用し、現在、疼痛が消失したためザイロリックの使用を止め、経過良好である。

【0020】

【発明の効果】本発明のCPLはその質量分析と構造解

析の結果から、環状及び鎖状型の分子構造をとり、他の分子と反応しやすいオリゴマー物質であることが判明し、そのものが免疫機能の改善・調節に重要な役割を果たしていることが確認された。これまでも本物質の抗腫瘍効果や嫌氣的解糖系の阻害活性、消化器機能の改善や糖脂質代謝に対する効果等が明らかにされている。これらCPLの構造特性と生物活性は、 $(CH_2O)_n$ 組成の炭水化物オリゴマーにおいて初めて見出された性質と言え、又、触媒等を用いずに合成された不純物を含まない生体適合性及び生分解性オリゴマーであること、並びに投与後の副作用がほとんどない事実を考え併せ、本物質が生体内の生理活性物質に類似したもの、若しくは生体機能・恒常性の維持に不可欠の物質であることを示唆している。特に、免疫は生命の維持において枢要かつ複雑な機能の一つであり、有効な治療法がない難治性疾患の多くのものが少なからず免疫機能の異常を伴っていることから、本発明によって得られたCPLの免疫機能に対する正常な維持・調節作用をこれらの難治性疾患に幅広く応用でき、その改善に導くことができるものと期待される。更に、CPLの作用メカニズムに関しては既存の医薬品にはみられない特徴がある。即ち、CPLは摂取後に腸パイエル板に存在するM（multifold）細胞に取り込まれた後、マクロファージ等の抗原提示細胞への作用を介してT細胞の反応を修飾し、サイトカイン等の細胞伝達物質の制御や内分泌系・神経系の働きと連動しながら、全身の細胞性及び体液性免疫反応を活性化することが示されており、CPLを経口投与した場合、少なくともこのようなメカニズムによって免疫機能調節作用を発揮するものと考えられる。腸内細菌叢とその産生物質であるプロピオン酸、酪酸、乳酸等の短鎖脂肪酸が生体防御機能に関与していることも知られており、これらの働きにL（+）-乳酸を出発物質とするCPLが効果的に作用していることも十分考えられる。CPLは単独でも十分な効果をもたらし得るが、他の薬理作用の付与又は既存の薬剤との併用によって、応用範囲の拡大と治療効果の向上を図ることが可能である。以上のように、本発明のCPLは副作用を伴わずに生体の免疫機能に働きかける等の有用な生物活性を有し、環状型を主たる分子構造上の特徴とする低分子量のオリゴマー物質であり、難治性疾患を主体とした各種疾患の治療及び予防に新たな展開をもたらすものと言える。

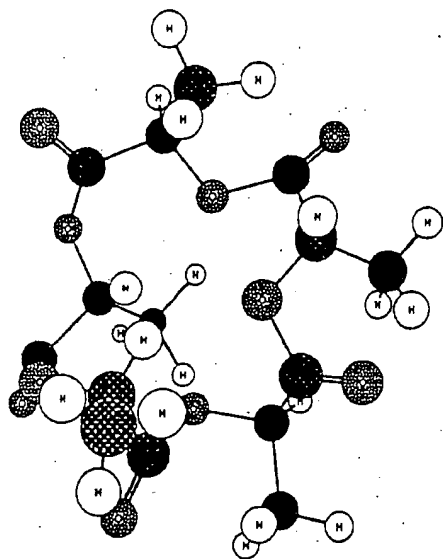
【図面の簡単な説明】

【図1】L（+）-乳酸オリゴマーの低重合度での分子構造モデル

【図2】L（+）-乳酸オリゴマーの高重合度での分子構造モデル

【図1】

Z=5 環状型構造



【図2】

Z=11 環状型構造

